

## KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020030024426 A  
 (43)Date of publication of application: 26.03.2003

(21)Application number: 1020010057573  
 (22)Date of filing: 18.09.2001

(71)Applicant: POSTECH FOUNDATION  
 (72)Inventor: JUN, YEONG JIN  
 KIM, GI MUN  
 KIM, SU YEONG  
 KO, YEONG HO

(51)Int. Cl. C07F 5 /00

(54) INCLUSION COMPOUND CONTAINING CUCURBITURIL DERIVATIVES AS HOST MOLECULES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME COMPOUND

## (57) Abstract:

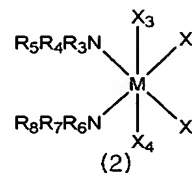
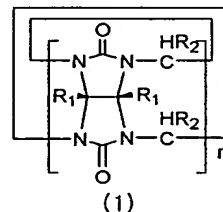
PURPOSE: An inclusion compound containing cucurbituril derivatives as host molecules and a pharmaceutical composition containing the same compound are provided, thereby the pharmaceutical composition can prevent from decomposition of its effective components in human body and release them to a tumor cell when it reaches to the tumor cell. CONSTITUTION: The inclusion compound contains cucurbituril derivatives represented by formula(1) as host molecules and metal-chelates represented by formula(2) as visitor molecules, wherein R1 and R2 are independently H, C1-C30 alkyl, C1-C30 alken, C1-C30 alkyne, C1-C30 alkylthio, C1-C30 alkylcarboxyl, C1-C30 alkylhydroxy, C1-C30 alkylsilyl, C1-C30

alkyloxy, C1-C30 haloalkyl, nitro, C1-C30 alkylamine, amine, unsubstituted or hetero-containing C6-C30 cycloalkyl and unsubstituted or hetero-containing C6-C15 aryl; n is an integer of 4 to 20; M is divalent or tetravalent metal ion selected from transition metal, lanthanum metal, actinium metal, alkali metal and alkali earth metal; X1 and X2 are (i) independently halogen, C1-C30 haloalkyl, hydroxy, C1-C30 alkylcarboxyl and C1-C30 alkyldicarboxyl or (ii) any one of formulas (a) to (h); X3 and X4 are (i) none when M is divalent metal ion or (ii) halogen, C1-C30 haloalkyl, hydroxy, C1-C30 alkylcarboxyl and C1-C30 alkyldicarboxyl when M is tetravalent metal ion; R3, R4, R5, R6, R7 and R8 are independently (i) H, C1-C30 alkyl, C1-C30 alken, C1-C30 alkyne, C1-C30 alkylthio, C1-C30 alkylcarboxyl, C1-C30 alkylhydroxy, C1-C30 alkylsilyl, C1-C30 alkyloxy, C1-C30 haloalkyl, nitro, C1-C30 alkylamine, amine, unsubstituted or hetero-containing C6-C30 cycloalkyl and unsubstituted or hetero-containing C6-C15 aryl, (ii) or (iii).

copyright KIPO 2003

## Legal Status

Date of request for an examination (20010918)  
 Notification date of refusal decision (00000000)  
 Final disposal of an application (registration)  
 Date of final disposal of an application (20050314)  
 Patent registration number (1004845040000)  
 Date of registration (20050412)  
 Number of opposition against the grant of a patent ( )  
 Date of opposition against the grant of a patent (00000000)  
 Number of trial against decision to refuse ( )  
 Date of requesting trial against decision to refuse ( )



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. C07F 5/00	(11) 공개번호 (43) 공개일자	특2003-0024426 2003년03월26일
(21) 출원번호	10-2001-0057573	
(22) 출원일자	2001년09월18일	
(71) 출원인	학교법인 포항공과대학교 대한민국 790-330 경북 포항시 남구 효자동 산31번지	
(72) 발명자	김기문 대한민국 790-330 경상북도포항시남구효자동산31번지포항공과대학교화학과 전영진 대한민국 790-330 경상북도포항시남구효자동산31번지포항공과대학교화학과 김수영 대한민국 790-330 경상북도포항시남구효자동산31번지포항공과대학교화학과 고영호 대한민국 790-330 경상북도포항시남구효자동산31번지포항공과대학교지능초분자연구단	
(74) 대리인	이영필 이해영	
(77) 심사청구	있음	
(54) 출원명	쿠커비투릴 유도체를 주인 분자로서 포함하고 있는 내포화합물 및 이를 포함한 억제학적 조성물	

## 요약

본 발명은 쿠커비투릴 유도체를 주인 분자로 그리고 백금 착물과 같은 금속 착물을 손님 분자로 포함하고 있는 내포 화합물을 제공한다. 이 내포 화합물을 이용하면 항암 효과를 갖는 억제학적 조성물을 얻을 수 있다. 이 억제학적 조성물은 유효성분이 용액상에서 신체의 생물질에 의하여 분해되는 것이 방지되고, 목적한 증양에 도달한 후, 백금 착물이 서서히 방출될 수 있도록 조절함으로써 한번의 처방으로도 오래 지속된 약효를 갖는다.

## 대표도

도

## 명세서

## 도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 합성에 1에 따라 제조된 내포 화합물의 X-선 결정구조를 나타낸 도면이고,

도 2는 본 발명의 합성에 1에 따라 제조된 내포 화합물의 등온 마이크로 열량계를 이용한 적정 그래프를 나타낸 도면이다.

## 발명의 상세한 설명

## 발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 쿠커비투릴 유도체를 주인 분자로서 포함하고 있는 내포 화합물 및 이를 포함한 억제학적 조성물에 관한 것이다.

백금 착물이 항암 효과가 있다는 것이 밝혀진 이래, 수많은 항암제가 합성되었다. 그런데 지금까지 합성된 항암제는 대부분 약효가 만족할 만한 수준에 이르지 못하거나 독성 또는 용해도면에서 개선의 여지가 있다.

현재, 시스플라틴은 항암제중에서 널리 사용되는 것중의 하나로서 특히 난소, 고환암에 매우 효과적이며 여러 암의 치료에 많은 공헌을 하고 있다. 그런데 이러한 시스플라틴도 자체의 낮은 수용성 및 지용성 때문에 쉽게 투여할 수가 없으므로 이들의 이용에 제한을 받을 뿐만 아니라 독성이 높다는 문제점을 갖고 있다. 이러한 시스플라틴의 문제점을 해결하기 위하여 이를 극복하기 위해 많은 항암제의 개발이 이루어져 왔다. 수천종의 항암제가 합성되었으며 그 가운데 약 28종의 항암제가 임상실험에 들어갔다.

카보플라틴은 상기 시스플라틴보다 독성이 작으며 더 많은 양을 환자에 투여할 수 있었다(약 2000mg/dose). 그러나 이 물질의 약효는 시스플라틴에서 효과가 있는 종양에 대해서만 있었으며, 여전히 정맥주사를 통해서만 투여가능하였다.

근래에 들어 두 가지의 백금 착제가 항암제로서 부분적인 승인을 얻을 수 있었는데, (트랜스-L-디아미노시클로헥산)옥살레이도백금(II)(옥살리플라틴 또는 L-OHP)과 시스-디아민-글리콜로에이트-O,O'-백금(II)(네다플라틴 또는 254-S)이 그것이다. (트랜스-L-디아미노시클로헥산)옥살레이도백금(II)(옥살리플라틴 또는 L-OHP)은 일본과 프랑스에서 전이성 결장직장 암(metastatic colorectal cancer)에 대한 이차 치료시 사용되고 있다. 그리고 시스-디아민-글리콜로에이트-O,O'-백금(II)(네다플라틴 또는 254-S)은 일본에서 시판 승인을 얻은 상황이다.

그러나, 옥살리플라틴과 네다플라틴은 지금까지 알려진 바에 의하면, 시스플라틴이나 카보플라틴에 대하여 명확하게 더 나은 효과를 보여주고 있지 못하다. 다만, 옥살리플라틴이 전임상실험에서 시스플라틴에 내성을 가진 종양에 대하여 잠재적인 사용가능성을 보여주고 있을 뿐이다. 따라서 향상된 항암 효과를 가진 백금 착제에 대한 연구는 계속되고 있으며, 그 연구 진행방향은 독성이 작으며, 경구투약이 가능할 뿐 아니라, 시스플라틴과 카보플라틴에 교차 내성이 없는 백금 착제를 개발하는 것으로 집중되고 있다.

지금까지의 백금 착제 항암제는 백금 주위의 일차구(first-sphere)의 리간드를 바꾸는 것으로써 이로써 항암제의 약효의 변화를 가지기에는 한계가 있다. 그리고 백금 착물이 가지는 화학적 안정성 및 경구투약면에서 개선의 여지가 많다.

한편, 1,1-사이클로부탄탄디카르복실레이트디아민플라티늄(II)가 알파-사이클로옥스트린에 내포된 새로운 개념의 화합물을 보고한 바 있다. 이 화합물의 특징은 항암제로 사용되는 백금 착물의 물에서의 용해도를 향상시키는 역할을 한다고 보고하였다. 그런데, 이 화합물에 있어서 알파-사이클로옥스트린과 카보플라틴의 결합상수가 작아서 두 화합물간의 결합력이 약한 편이고, 그 항암 효과를 비교해보면 카보플라틴만 사용한 경우와 비교하여 거의 차이가 없는 것으로 알려져 있다.

#### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

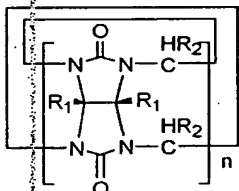
•이에 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 다양한 공동 크기를 갖는 쿠커비투릴 유도체를 주인 분자로서 이용하여 백금 착물 등과 같은 금속 착물을 손님 분자로서 담지하고 있는 내포 화합물 및 이들의 제조방법을 제공하는 것이다.

•본 발명이 이루고자 하는 다른 기술적 과제는 상기 내포 화합물을 포함하고 있는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

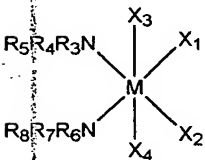
#### 발명의 구성 및 작용

상기 첫번째 기술적 과제를 이루기 위하여 본 발명에서는, 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체를 주인 분자로 하고, 화학식 2의 금속 착물을 손님 분자로 내포하고 있는 것을 특징으로 하는 내포 화합물을 제공한다.

#### <화학식 1>



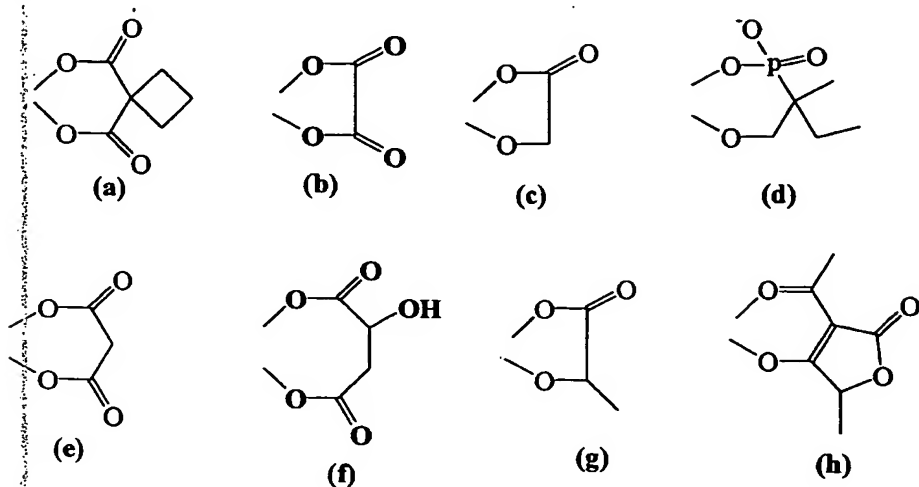
#### <화학식 2>



상기 식중, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 서로에 관계없이 H, C1-C30의 알킬기, C1-C30의 알켄기, C1-C30의 알킨기, C1-C30의 알킬티오기, C1-C30의 알킬 카르복실기, C1-C30의 알킬하이드록시기, C1-C30의 알킬설퍼기, C1-C30의 알킬옥시기, C1-C30의 할로알킬기, 니트로기, C1-C30의 알킬 아민기, 아민기, 비치환 또는 헤테로원자를 갖고 있는 C6-C30의 사이클로알킬기, 비치환 또는 헤테로 원자를 갖는 탄소수 6 내지 15의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고, n은 4 내지 20의 정수이고, M은 전이 금속, 란탄족 금속, 악티늄족 금속, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속으로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 또는 4가의 금속 이온이고,

X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 하기 두가지 경우중에서 선택되고, (i) X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 서로에 관계없이 할로겐 원자, C1-C30의 할로알킬기, 하이드록시기, C1-C30의 알킬 카르복실기, C1-C30의 알킬디카르복실기로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

(ii) X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 서로 연결되어 하기 구조식 (i) 내지 (h)로 표시되는 성분중의 하나이고,



X<sub>3</sub> 및 X<sub>4</sub>는 하기 두가지 조건중에서 선택되고,

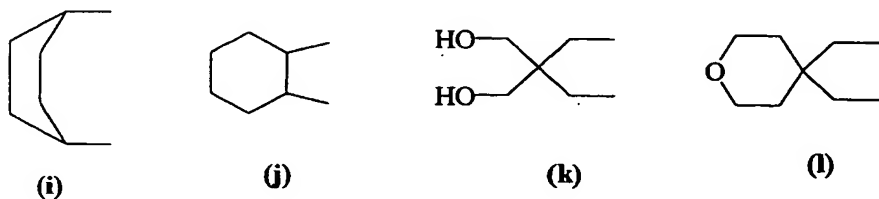
(i) 상기 M이 2가의 금속 이온인 경우에는, 결합이 없거나; 또는

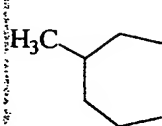
(ii) 상기 M이 4가의 금속 이온인 경우에는, 서로에 관계없이 할로겐 원자, C1-C30의 할로알킬기, 하이드록시기, C1-C30의 알킬카르복실기, C1-C30의 알킬디카르복실기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나이고,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 하기 세가지 조건중에서 선택되는데,

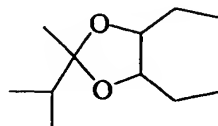
(i) R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 서로에 관계없이 H, C1-C30의 알킬기, C1-C30의 알켄기, C1-C30의 알킨기, C1-C30의 알킬티오기, C1-C30의 알킬카르복실기, C1-C30의 알킬하이드록시기, C1-C30의 알킬실릴기, C1-C30의 알킬옥시기, C1-C30의 할로알킬기, 니트로기, C1-C30의 알킬아민기, 아민기, 비치환 또는 헤테로원자를 갖고 있는 C6-C30의 사이클로알킬기, 비치환 또는 헤테로 원자를 갖는 탄소수 6 내지 15의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

(ii) R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 서로에 관계없이 H, C1-C30의 알킬기, C1-C30의 알켄기, C1-C30의 알킨기, C1-C30의 알킬티오기, C1-C30의 알킬카르복실기, C1-C30의 알킬하이드록시기, C1-C30의 알킬실릴기, C1-C30의 알킬옥시기, C1-C30의 할로알킬기, 니트로기, C1-C30의 알킬아민기, 아민기, 비치환 또는 헤테로원자를 갖고 있는 C6-C30의 사이클로알킬기, 비치환 또는 헤테로 원자를 갖는 탄소수 6 내지 15의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 연결되어 함께 하기 구조식 (i) 내지 (n), (p) 및 (q)로 표시되는 성분중의 하나이거나; 또는

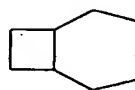




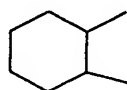
(m)



(n)



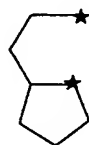
(p)



(q)

(iii)  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_8$  은 서로에 관계없이 H, C1-C30의 알킬기, C1-C30의 알켄기, C1-C30의 알킨기, C1-C30의 알킬티오기, C1-C30의 알킬카르복실기, C1-C30의 알킬하이드록시기, C1-C30의 알킬실릴기, C1-C30의 알킬옥시기, C1-C30의 할로알킬기, 니트로기, C1-C30의 알킬아민기, 아민기, 비치환 또는 헤테로원자를 갖고 있는 C6-C30의 사이클로알킬기, 비치환 또는 헤테로 원자를 갖는 탄소수 6 내지 15의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고,

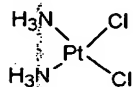
$R_5$  는  $R_6$  과 그리고  $R_6$  은  $R_7$  과 연결되어 하기 구조식 (o)로 표시된다(단, ★는 N과의 결합위치 를 나타냄).



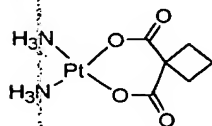
(o)

상기 내포 화합물에 있어서, 화학식 1의 화합물과, 화학식 2의 착물의 결합비가 1:1 내지 1:8인 것이 바람직하다. 그리고 상기 화학식 1의 화합물에서, 상기  $R_1$  이 수소, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, 페닐기 또는 피리딜기이고,  $R_2$  가 수소, 프로필기, 페닐기, 트리클로로메틸기, 트리플루오로메틸기, 파라플루오로메틸기 또는  $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -트리플루오로톨루일기이고, n이 5 내지 8인 것이 바람직하며, 화학식 2의 화합물은 화학식 4 내지 27의 화합물인 것이 바람직하다.

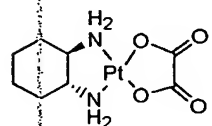
화학식 4



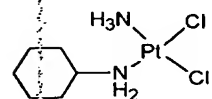
화학식 5



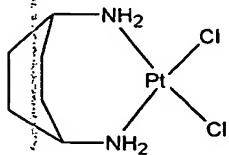
화학식 6



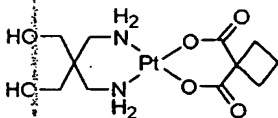
화학식 7



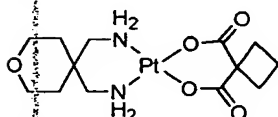
화학식 8



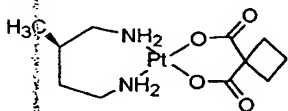
화학식 9



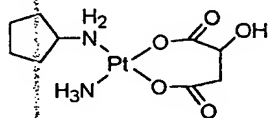
화학식 10



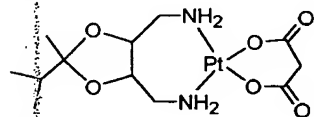
화학식 11



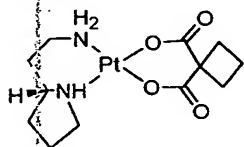
화학식 12



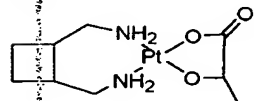
화학식 13



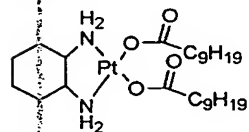
화학식 14



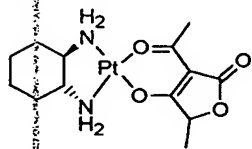
화학식 15



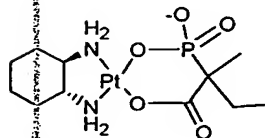
화학식 16



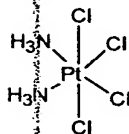
화합물 식 17



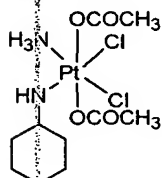
화합물 식 18



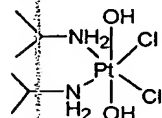
화합물 식 19



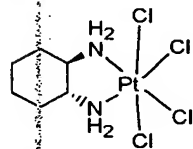
화합물 식 20



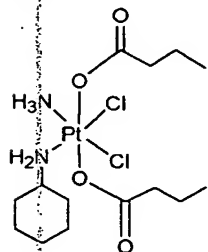
화합물 식 21



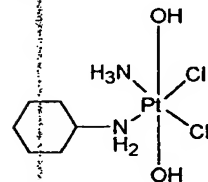
화합물 식 22



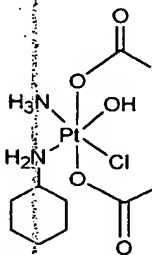
화합물 식 23



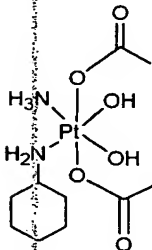
화합물 식 24



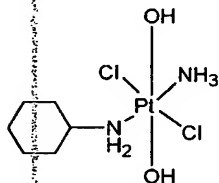
화학식 25



화학식 26



화학식 27



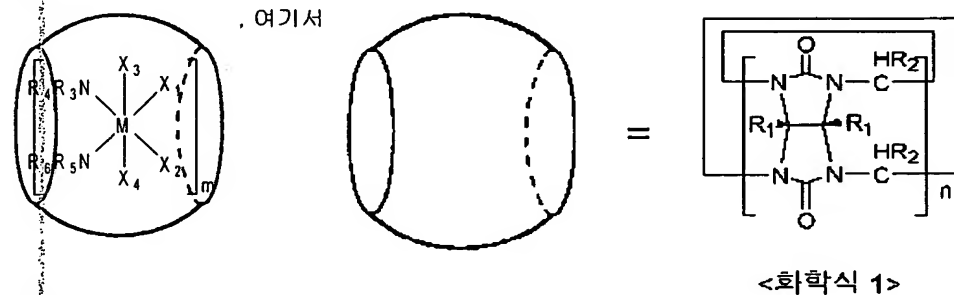
본 발명의 두번째 기술적 과제는 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체와 화학식 2의 금속 착물을 반응시키는 것을 특징으로 하는 상술한 내포 화합물의 제조방법에 의하여 이루어진다.

본 발명에 있어서, 상기 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체와 화학식 2의 금속 착물간의 반응은 물 용매하에서 실온에서 이루어지고, 이 반응 결과물에 알콜 용매를 부가하여 침전을 형태로 분리해낸다. 또는 상기 반응은 수열반응기내에서 90 내지 120℃ 하에서 이루어지고, 이를 상온으로 냉각시켜 결정 형태로 분리해낸다.

본 발명의 세번째 기술적 과제는 상기 내포 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물에 의하여 이루어진다. 이 약제학적 조성물은 손님 분자로서 항암 활성을 갖고 있는 화학식 4 내지 27의 백금 착물을 포함하는 경우, 특히 항암 치료에 유용하다.

본 발명의 내포 화합물은 주인 분자로서 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체를 그리고 손님 분자로서 화학식 2의 금속 착물로 포함하여 이루어지며, 이러한 내포 화합물은 하기 화학식 3으로 표시할 수 있다.

화학식 3



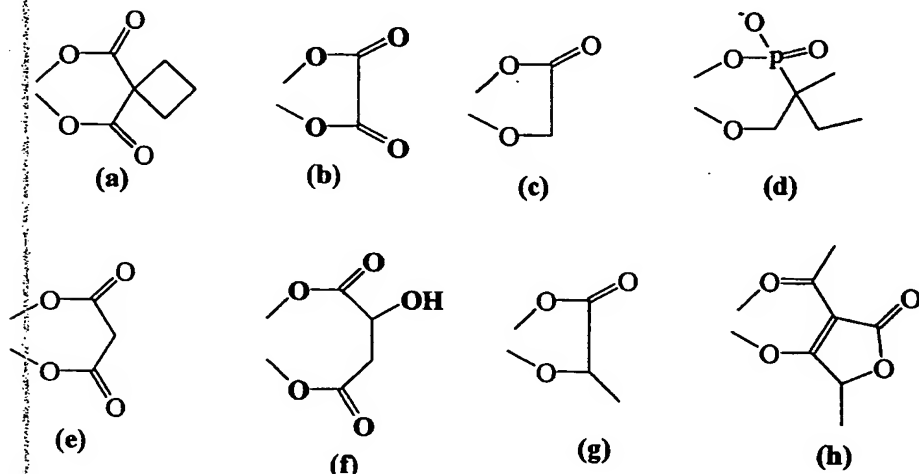
상기식중, m은 1 내지 8이다.

&lt;화학식 2&gt;





(ii)  $X_1$  및  $X_2$ 는 서로 연결되어 하기 구조식 (i) 내지 (h)로 표시되는 성분중의 하나이고,

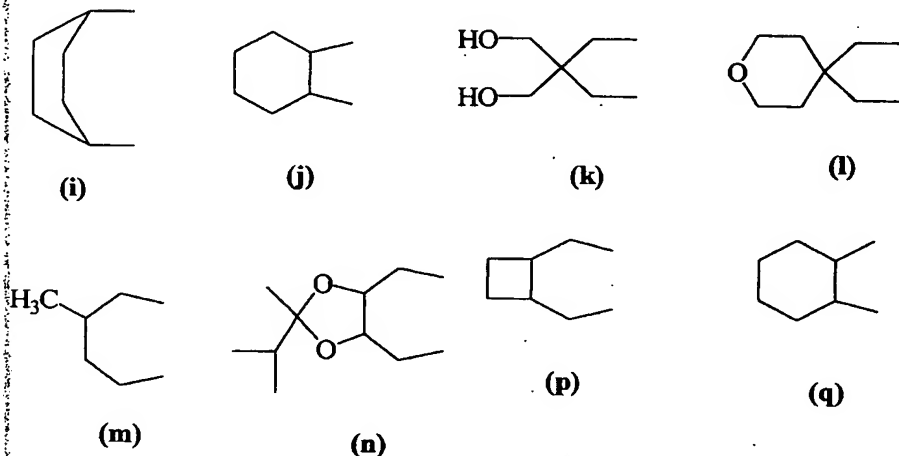


(i) 상기 M이 2가의 금속 이온인 경우에는, 결합이 없거나; 또는

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  및  $R_8$ 은 하기 세가지 조건중에서 선택되는데,

(i) R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 서로에 관계없이 H, C1-C30의 알킬기, C1-C30의 알켄기, C1-C30의 알킨기, C1-C30의 알킬티오기, C1-C30의 알킬카복실기, C1-C30의 알킬하이드록시기, C1-C30의 알킬실릴기, C1-C30의 알킬옥시기, C1-C30의 할로알킬기, 니트로기, C1-C30의 알킬아민기, 아민기, 비치환 또는 헤테로원자를 갖고 있는 C6-C30의 사이클로알킬기, 비치환 또는 헤테로 원자를 갖는 탄소수 6 내지 15의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

(ii) R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 서로에 관계없이 H, C1-C30의 알킬기, C1-C30의 알켄기, C1-C30의 알킨기, C1-C30의 알킬티오기, C1-C30의 알킬카복실기, C1-C30의 알칼하이드록시기, C1-C30의 알킬실릴기, C1-C30의 알킬옥시기, C1-C30의 할로알킬기, 니트로기, C1-C30의 알킬아민기, 아민기, 비치환 또는 헤테로원자를 갖고 있는 C6-C30의 사이클로알킬기, 비치환 또는 헤테로 원자를 갖는 탄소수 6 내지 15의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 연결되어 함께 하기 구조식 (i) 내지 (n), (p) 및 (q)로 표시되는 성분중의 하나이거나; 또는



(iii) R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>8</sub>은 서로에 관계없이 H, C1-C30의 알킬기, C1-C30의 알켄기, C1-C30의 알킨기, C1-C30의 알킬티오기, C1-C30의 알킬카르복실기, C1-C30의 알킬하이드록시기, C1-C30의 알킬실릴기, C1-C30의 알킬옥시기, C1-C30의 할로알킬기, 니트로기, C1-C30의 알킬아민기, 아민기, 비치환 또는 헤테로원자를 갖고 있는 C6-C30의 사이클로알킬기, 비치환 또는 헤테로원자를 갖는 탄소수 6 내지 15의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고,

$R_5$   $\equiv$   $R_6$  과 그리고  $R_6$  은  $R_7$  과 연결되어 하기 구조식 (o)로 표시된다(단, ★는 N과의 결합위치를 나타냄).



(o)

상기 화학식 3에서, 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체와 화학식 2의 금속 착물간의 결합비는 1:1 내지 1:8, 특히 1:1 내지 1:4인 것이 바람직하다.

상기 화학식 3의 내포 화합물은 화학식 2의 금속 착물내에 포함된 질소 원자에 결합되어 있는 수소 원자가 쿠커비투릴 유도체의 산소 원자와 수소 결합을 형성하고, 화학식 2의 금속 착물내의 질소 원자에 결합되어 있는 수소성 치환기가 수소성 치환기의 성질을 지니고 있는 동공의 안에 위치하게 되어 안정한 상태를 유지하는 것으로 보여진다.

본 발명에서 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체는 본 출원인에 의하여 최근에 쿠커비투릴 동족체( $n=5, 7, 8$ )을 합성하고 성공적으로 분리하여 X-선 결정 구조가 보고된 물질이다(J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 540). 이 내용에 의하면, 기존에 육합체만 분리할 수 있었던 것을 오합체, 칠합체, 팔합체까지 분리함으로써 손님 분자의 크기에 따라 주인 분자를 선택할 수 있게 된 것이다.

상기 화학식 1 및 2에서, 상기  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  에서 C1-C30의 알킬기의 구체적인 예는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, tert-부틸기 등이고, C1-C30의 알케닐기의 구체적인 예로는 프로필렌기 또는 부텐기어 있고, C1-C30의 알킬닐기의 구체적인 예로는 헥실닐(hexylyl)기가 있고, C1-C30의 알킬티오기의 구체적인 예로는 부틸메틸설파이드기 또는 옥탄티올기가 있고, C1-C30의 알킬카르복실기의 구체적인 예로는 카르복시프로필기 또는 카르복시부틸기가 있고, C1-C30의 하이드록시알킬기의 구체적인 예로는 하이드록시부틸기 또는 하이드록시 에틸기가 있고, C1-C30의 알킬실릴기의 구체적인 예로는 알릴트리메틸실릴기 또는 비닐트리메틸실릴기가 있고, C1-C30의 알콕시기의 구체적인 예로는 메톡시기 또는 에톡시기가 있고, C1-C30의 할로알킬기의 구체적인 예로는  $CF_3$ ,  $CH_2Cl$  등이 있고, C1-C30의 아미노알킬기의 구체적인 예로는 2-아미노부틸기 또는 1-아미노부틸기가 있고, 비치환된 C5-C30의 사이클로알킬기의 구체적인 예로는 사이클로헥실기 또는 사이클로펜틸기가 있고, 헤테로원자를 갖고 있는 C4-C30의 사이클로알킬기의 구체적인 예로는 피페리딜기 또는 테트라하이드로퓨란기가 있고, 비치환된 탄소수 6 내지 30의 아릴기의 구체적인 예로는 페닐기, 벤질기 또는 나프틸기이고, 헤테로원자를 가지고 있는 탄소수 6 내지 30의 아릴기의 구체적인 예로는 펜타플루오로페닐기 또는 피리딜기이다. 그리고  $X_1, X_2, X_3$  및  $X_4$ 에 있어서, 할로겐 원자의 구체적인 예로는 Br, Cl, I, F가 있고, C1 내지 C30의 할로알킬기의 구체적인 예로는 브로모메틸, 클로로메틸 등이 있고, C1 내지 C30의 알킬카르복실기의 구체적인 예로는  $CH_3C(=O)O-$  등이 있고, C1 내지 C30의 알킬디카르복실기의 구체적인 예로는 옥살레이토, 말로네이트 등이 있다.

상기 M에 있어서, 전이금속의 구체적인 예로는 Pt, Pd, Au, 등이며, 란타넘족 금속의 구체적인 예로는 Ln, Gd, Ce 등이 있고, 악티늄족 금속의 구체적인 예로는 Ac 등이 있고 알칼리 금속의 예로는 Li, Na, K 등이 있고 알칼리 토금속의 구체적인 예로는 Mg, Ca 등이 있다.

화학식 1의 쿠커비투릴 유도체는 통상적인 용매에 대한 용해도 특성이 우수하며, 특히  $R_1$  이 수소, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, 페닐기 또는 피리딜기이고,  $R_2$  가 수소, 프로필기, 페닐기, 트리클로로메틸기, 트리플루오로메틸기, 파라플루오로메틸기 또는  $\alpha, \alpha, \alpha$ -트리플루오로톨루일기이고,  $n$ 이 5 내지 8인 것이 바람직하다. 그 중에서도 보다 바람직하게는 상기  $R_1$  과  $R_2$  가 모두 수소이고,  $n$ 이 5 내지 8인 화합물 또는 상기  $R_1$  과  $R_2$  가 모두 수소이고,  $n$ 이 5 내지 8인 화합물을 들 수 있고, 이러한 화합물들은 물에 대한 용해도가  $1 \times 10^{-1}$  내지  $3 \times 10^{-1}$  M이고, 유기용매 특히 메탄올, 에탄올, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아마이드, 아세토니트릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 유기 용매에 대한 용해도가  $10^{-4}$  내지  $10^{-2}$  M 정도로 우수하다.

상기 화학식 2의 착물은 M이 2가의 백금 이온이고,  $X_3$  및  $X_4$  가 비결합을 나타내는 경우에 대한 구체적인 예는 다음과 같다.

화학식 4의 시스플라틴( $X_1$  및  $X_2$  가 모두 Cl이고,  $R_3$  내지  $R_8$  이 모두 H인 경우), 화학식 5의 카보플라틴( $X_1$  및  $X_2$  가 Cl,  $X_3$  및  $X_4$  가 함께 구조식 a로 표시되고,  $R_3$  내지  $R_8$  이 모두 H인 경우), 화학식 6의 옥살리플라틴( $R_3, R_4, R_6$  및  $R_7$  이 모두 H이고,  $R_5$  와  $R_6$  이 구조식 j로 표시되고,  $X_1$  과  $X_2$  가 구조식 b로 표시되는 경우), 화학식 7의 JM118( $X_1$  및  $X_2$  가 모두 Cl이고,  $R_3, R_4, R_5, R_7$  및  $R_8$  이 모두 H이고,  $R_6$  이 구조식 j로 표시되는 경우), 화학식 8의 Pt(cis-1,4-dach)Cl<sub>2</sub> (단, dach는 (1,2-diaminocyclohexyl or -ane)을 나타냄)( $X_1$  및  $X_2$  가 모두 Cl이고,  $R_3, R$

4,  $R_7$  및  $R_8$  이 모두 H이고,  $R_5$  및  $R_6$  이 함께 구조식 i로 표시되는 경우), 화학식 9의 제니플라틴(xeniplatin)( $X_1$  및  $X_2$  가 모두 Cl이고,  $R_3, R_4, R$

7 및  $R_8$  이 모두 H이고,  $R_5$  및  $R_6$  이 함께 구조식 k로 표시되는 경우), 화학식 10의 엔로플라틴(enloplatin)( $X_1$  및  $X_2$  가 함께 구조식 a로 표시되고,  $R_3, R_4, R_7$  및  $R_8$  이 모두 H이고,  $R_5$  및  $R_6$  이 함께 구조식 l로 표시되는 경우), 화학식 11의 CI-973( $X_1$  및  $X_2$  가 함께 구조식 m으로 표시되고,  $R_3, R_4, R_7$  및  $R_8$  이 모두 H이고,  $R_5$  및  $R_6$  이 함께 구조식 a로 표시되는 경우), 화학식 12의 사이클로플라탐(cycloplatam)( $X_1$  및  $X_2$  가 함께 구조식 f로 표시되고,  $R_3, R_4, R_6, R_7$  및  $R_8$  이 모두 H이고,  $R_5$

가 사이클로펜틸기인 경우), 화학식 13의 SKI 2053R( $X_1$  및  $X_2$  가 함께 구조식 c로 표시되고,  $R_3, R_4, R_7$  및  $R_8$  이 모두 H이고,  $R_5$  및  $R_6$  이 함께 구조식 n으로 표시되는 경우), 화학식 14의 미보플라틴(miboplatin)( $X_1$  및  $X_2$  가 함께 구조식 a로 표시되고,  $R_3, R_4$

및  $R_8$  이 모두 H이고,  $R_5, R_6$  및  $R_7$  이 함께 구조식 o로 표시되는 경우), 화학식 15의 이오바플라틴(iobaplatin)( $X_1$  및  $X_2$  가 함께 구조식 g로 표시되고,  $R_3, R$

4,  $R_7$  및  $R_8$  이 모두 H이고,  $R_5$  및  $R_6$  이 함께 구조식 p로 표시되는 경우), 화학식 16의 L-NDDP(X

및  $X_2$ 가 모두  $C_9H_{19}$ 이고,  $R_3, R_4, R_7$  및  $R_8$ 이 모두 H이고,  $R_5$  및  $R_6$ 이 함께 구조식 j로 표시되는 경우), 화학식 17의 TRK-710( $X_1$  및  $X_2$ 가 함께 구조식 h로 표시되고,  $R_3, R$

,  $R_5, R_7$  및  $R_8$ 이 모두 H이고,  $R_5$  및  $R_6$ 이 함께 구조식 j로 표시되는 경우), 화학식 18의  $Na[Pt(R,R\text{-dach})(MPBA)]$ ( $X_1$  및  $X_2$ 가 함께 구조식 d로 표시되고,  $R_3, R$

4,  $R_7$  및  $R_8$ 이 모두 H이고,  $R_5$  및  $R_6$ 이 함께 구조식 j로 표시되는 경우) 등이 있다.

그리고  $X_3$  및  $X_4$ 가 각종 치환기를 나타내는 경우에 대한 구체적인 예는 다음과 같다.

화학식 19의 시스디아민디클로로플라티늄(IV)( $X_1, X_2, X_3$  및  $X_4$ 가 모두 Cl이고,  $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  및  $R_8$ 이 모두 H인 경우), 화학식 20의 JM 216( $X_1$  및  $X_2$ 는 모두 Cl이고,  $X_3$  및  $X_4$ 가 모두  $OC(=O)CH_3$ 이고,  $R_3, R_4, R_5, R_7$  및  $R_8$ 이 모두 H이고,  $R_6$ 이 사이클로헥실기인 경우), 화학식 21의 이프로라틴(iprolatin)( $X_1$  및  $X_2$ 가 모두 Cl이고,  $X_3$  및  $X_4$ 가 모두 OH이고,  $R_3, R_4, R_7$  및  $R_8$

이 모두 H이고,  $R_5$  및  $R_6$ 이 모두 이소프로필기인 경우), 화학식 22의 오라마플라틴(omaplatin)( $X_1, X_2, X_3$  및  $X$

4가 모두 Cl이고,  $R_3, R_4, R_5, R_7$  및  $R_8$ 이 모두 H이고,  $R_5$

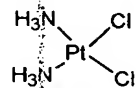
및  $R_6$ 이 구조식 j로 표시되는 경우), 화학식 23의 JM221( $X_1$  및  $X_2$ 가 모두 Cl이고,  $X_3$  및  $X_4$ 가 모두  $-OC(=O)CH_2CH_2CH_3$ 이고,  $R_3, R_4, R_5, R$  7 및  $R_8$ 이 모두 H이고,  $R_6$ 이 사이클로헥실기인 경우), 화학식 24의 JM149( $X_1$  및  $X_2$ 가 모두 Cl이고,  $X_3$  및  $X_4$ 가 모두 OH이고,  $R_3, R$

4,  $R_5, R_7$  및  $R_8$ 이 모두 H이고,  $R_6$ 이 사이클로헥실기인 경우), 화학식 25의 JM518( $X_1$ 이 OH이고,  $X_2$ 가 Cl이고,  $X_3$  및  $X_4$ 가 모두  $-OC(=O)CH$  3 O고,  $R_3, R_4, R_5, R_7$

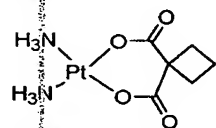
및  $R_8$ 이 모두 H이고,  $R_6$ 이 사이클로헥실기인 경우), 화학식 26의 JM383( $X_1$  및  $X_2$ 가 모두 OH이고,  $X_3$  및  $X_4$ 가 모두  $-OC(=O)CH_3$ 이고,  $R_3, R$  4,  $R_5, R_7$  및  $R_8$ 이 모두 H이고,  $R_6$

이 사이클로헥실기인 경우), 화학식 27의 JM335( $X_1$ 가  $NH_3$ 이고  $X_2$ 가 모두 Cl이고,  $X_3$  및  $X_4$ 가 모두 OH이고,  $R_3, R_4, R_5, R_7$  및  $R_8$ 이 모두 H 이고,  $R_6$ 이 사이클로헥실기인 경우) 등이 있다.

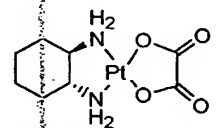
<화학식 4>



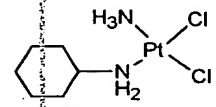
<화학식 5>



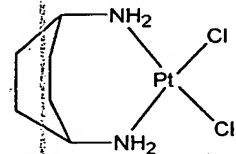
<화학식 6>



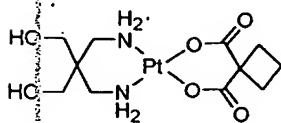
<화학식 7>



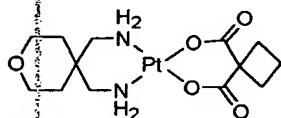
<화학식 8>



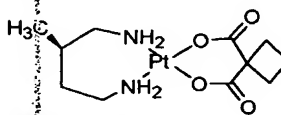
<화학식 9>



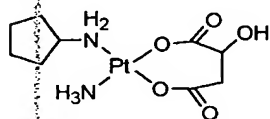
&lt;화학식 10&gt;



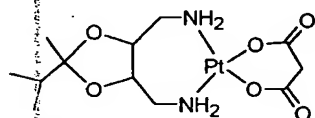
&lt;화학식 11&gt;



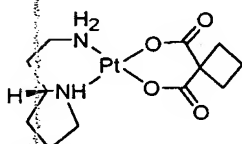
&lt;화학식 12&gt;



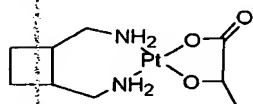
&lt;화학식 13&gt;



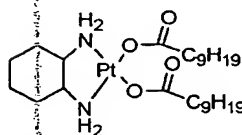
&lt;화학식 14&gt;



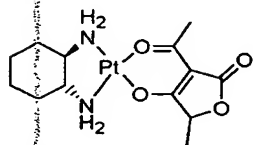
&lt;화학식 15&gt;



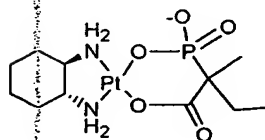
&lt;화학식 16&gt;



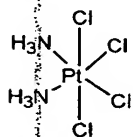
&lt;화학식 17&gt;



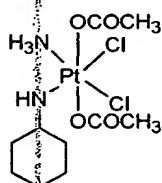
&lt;화학식 18&gt;



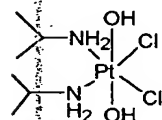
&lt;화학식 19&gt;



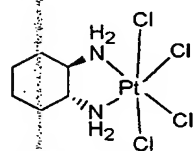
&lt;화학식 20&gt;



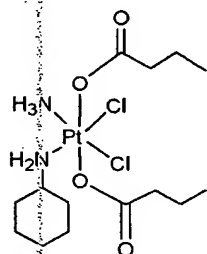
&lt;화학식 21&gt;



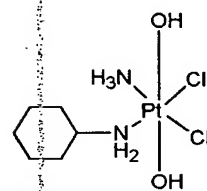
&lt;화학식 22&gt;



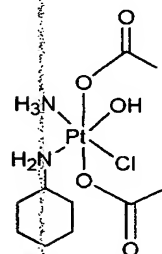
&lt;화학식 23&gt;



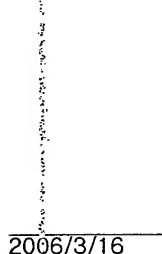
&lt;화학식 24&gt;

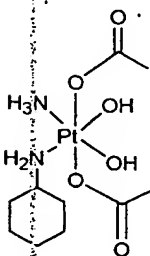


&lt;화학식 25&gt;

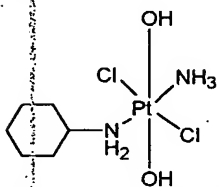


&lt;화학식 26&gt;





# <화학식 27>



이하, 본 발명에 따른 화학식 3의 내포 화합물의 제조방법을 설명하기로 한다.

화학식 3의 내포 화합물은 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체와 화학식 2의 금속 착물을 혼합한 다음, 이를 교반시킴으로써 얻을 수 있다. 이 반응은 물용매하에서 실온에서 1 내지 6시간동안 교반하거나 또는 수열 반응기내에서 80 내지 200℃ 특히, 100 내지 120℃에서, 1일 내지 3일 동안 반응시킨후, 50 내지 70℃에서 1일 내지 2일동안 방치한다.

상기 수열반응시, 상기 반응 온도가 상기 범위인 것이 반응성면에서 바람직하다. 그리고 상기 반응 결과 워크업(work-up) 과정에 대하여 살펴보면, 실온에서 반응시킨 후에는 반응 결과물에 메탄올, 에탄올 등과 같은 알콜 용매를 부가하여 침전물 형태로 분리해낸다. 그리고 수열반응기에서 반응이 이루어진 경우에는 반응 결과물을 상온으로 냉각시켜 결정 형태로 분리해낸다.

상술한 화학식 3의 내포 화합물 제조시, 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체와 화학식 2의 금속 착물간의 결합비는 쿠커비투릴의 동공의 크기를 고려하여 당량에 맞게 가해줌으로써 조절가능하다.

본 발명의 약제학적 조성물은, 상기 화학식 3의 내포 화합물을 포함하여 이루어진다. 이 때 내포 화합물은 약리학적 유효량 범위로 포함된다. 이러한 내포 화합물을 구성하는 화학식 2의 금속 착물로서 시스플라틴 등과같은 백금 착물을 사용하는 경우, 항암제로 유용하다. 그리고 이 항암제는 유효성분인 백금 착물이 용액상에서 신체의 생물질에 의하여 분해되는 것을 방지할 수 있고 목적한 종양에 도달한 후, 백금 착물이 서서히 방출될 수 있도록 조절함으로써 한번의 처방으로도 오래 지속된 약효를 갖는다.

상기 약제학적 조성물은 인체 또는 동물에 경구적으로 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 예를 들면, 주사용 용매(예: 주사용 증류수, 생리적 식염수, 5% 글루코오스 수용액, 수성 에탄올, 수성 글리세린, 수성 프로필글리콜 등)에 용해하거나 또는 현탁시킨 내포 화합물을 정맥 투여, 근육 투여 또는 피하 투여하거나 점적주입(instillation)에 의하여 투여할 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물에 있어서, 제형은 정제, 캡슐제, 연질캡슐제, 액제, 산제 형태중에서 선택되며, 바람직하게는 용액 또는 현탁액으로서 밀봉 앰플에 넣으면 보다 바람직하게는 결정, 분말, 미세결정, 냉동건조물의 형태로 앰플 또는 바이알내에 보존하여 사용직전에 용해할 수 있다. 그리고 안정제를 가할수도 있다.

본 발명의 화합물을 성인의 암치료에 사용되는 경우에는 이의 투여량은 통상적인 항암제의 경우와 거의 유사한 수준으로 사용한다. 예를 들어, 통상 1주일, 또는 예 3, 4주마다 한번씩 2000mg/dose의 투여량으로 경구적으로 또는 비경구적으로 투여한다.

본 발명의 약제학적 조성물에는 약제학적으로 허용가능한 각종 첨가제를 더 부가할 수 있고, 이들 첨가제의 함량은 이들 부가 목적에 따라 가변적이다.

이하, 본 발명을 하기 실시예를 들어 설명하기로 하되, 본 발명이 하기 실시예로만 한정되는 것은 아니다.

## 합성예 1. 옥살리플라틴과 쿠커비투[7]릴간의 내포화합물의 합성

옥살리플라틴 3mg과 쿠커비투[7]릴 9mg을 20mL의 물에 넣고 테프론으로 만들어진 반응용기가 들어있는 수열반응기에서 수열 반응을 100℃에서 24시간동안 실시하였다. 이 반응 혼합물을 상온까지 서서히 냉각시키면 무색의 판상의 결정을 얻을 수 있었다. 이어서, 상기 결정을 여과한 다음, 이를 공기중에서 건조하여 내포 화합물을 합성하였다.(수율=61%).

## 합성예 2. 옥살리플라틴과 쿠커비투[7]릴간의 내포화합물의 합성

옥살리플라틴 3mg과 쿠커비투[7]릴 9mg을 20mL의 물에 넣고 반응후 상기 반응 혼합물에 에탄올을 가해주어 침전물을 형성시켰다. 그 후, 상기 침전물을 여과하고 이를 공기중에서 건조하여 내포 화합물을 합성하였다(수율=72%).

상기 합성에 1 및 2에 따라 제조된 목적물을 핵자기 공명 분광기(500MHz), CHNS 원소분석, 질량분석기를 통하여 각각 분석하였고, 그 결과는 다음과 같다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ 2.26(2H, m), 1.96-1.98(2H, m), 1.60-1.62(2H, m), 1.21-1.23(2H, m), 1.07-1.09(2H, m)

원소분석  $\{(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt})(\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{N}_{28}\text{O}_{12})\}\cdot 8\text{H}_2\text{O}$

$\text{O}_{12}$

계산치(Cald). C, 34.87; H, 4.33; N, 24.40

실측치(Found) C, 34.47; H, 4.43; N, 24.65

질량분석 ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+2\text{Li}]^{2+}$  786.7 (Cald: 787.3),  $[\text{M}+2\text{Li}+\text{DMF}]^{2+}$  823.3 (Cald: 823.2),  $[\text{M}+\text{Li}]^+$  1566.5 (Cald: 1566.5),  $[\text{M}+\text{Li}+\text{Li}]^+$  1700.5 (Cald: 1700.3),  $[\text{M}+\text{Li}+2\text{Li}]^{2+}$  1834.4 (Cald: 1834.3),  $[\text{M}+\text{Li}+3\text{Li}]^{3+}$  1968.4 (Cald: 1968.1)

또한, 상기 목적물의 X-선 결정구조를 조사하였고, 이를 도 1에 나타내었다. 도 1에는 이 목적물의 X-선 결정구조를 나타낸 것이고, 이의 구체적인 데이터는 다음과 같다.

$\text{C}_{50}\text{H}_{81}\text{N}_{33}\text{O}_{31}\text{Pt}$ , 분자량=1804.54, Orthorhombic, Space group  $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$ ,  $a=23.6543(5)$ ,  $b=30.23670(10)$ ,  $c=31.2827(6)$ , Volume=2374.3(6),  $R_1=0.1093$

도 1을 참조하면, 쿠커비투[7]릴이 주인분자로, 옥살리플라틴이 손님분자로 포함되어 있고, 이들 화합물의 결합비는 1:1이었다. 그리고 주인 분자와 손님 분자의 구조를 보면, 손님 분자의 아민 원자가 주인 분자인 쿠커비투릴의 산소 원자와 위치가 같은 수준을 유지하고 있으며 옥살리플라틴의 아민에 연결된 수소원자가 쿠커비투릴의 산소와 수소결합을 이루고 있다. 또한 옥살리플라틴의 사이클로헥실기는 수소성의 성질을 지니고 있는 동공의 안에 위치하게 되어 안정한 화합물을 형성함을 알 수 있다.

한편, 상기 합성에 1 및 2에 따라 제조된 목적물을 등은 마이크로 열량계를 이용하여 옥살리플라틴과 쿠커비투[7]릴의 결합상수를 측정하였고, 그 결과는 도 2에 나타난 바와 같다. 이 때 실험 조건은 25℃, 항온 조건에서 옥살리플라틴의 농도를 20mM로 하고, 쿠커비투[7]릴의 농도를 1mM로 하였다.

측정 결과, 옥살리플라틴과 쿠커비투릴의 결합상수는  $2.29 \times 10^5 (\pm 0.38) \text{ M}^{-1}$  이고, 결합 엔탈피는  $-6.34 \text{ kcal/mole} (\pm 0.065)$ 이고, 그 엔트로피는 3.32 esu의 값을 나타냈다. 이러한 결과로부터 옥살리플라틴과 쿠커비투릴의 결합상수로 보아 이 값은 매우 큰 것으로 보아(Stoddart 그룹의 경우, 결합상수:  $60 \text{ M}^{-1}$ ) 손님 분자와 주인 분자와의 결합이 매우 강함을 알 수 있다. 또한 엔트로피는 양(+)의 값을 나타내고 있는데 이는 결합 과정에서 주인 분자에 붙들려 있던 물분자가 떨어져 나가 엔트로피적으로도 이 반응이 엔트로피적으로 유리함을 알 수 있었다.

합성에 3. 쿠커비투[8]릴과 옥살리플라틴간의 내포 화합물의 합성

쿠커비투[8]릴 13mg과 옥살리플라틴 3mg을 10ml의 물에 넣고 100℃에서 수열반응을 24시간동안 실시한 후, 이를 천천히 냉각하여 결정을 얻었고 이를 여과 및 공기중에서 건조하여 6mg의 내포 화합물을 얻었다(수율=75%).

합성에 4. 쿠커비투[8]릴과 옥살리플라틴간의 내포화합물의 합성

쿠커비투[8]릴 13mg과 옥살리플라틴 3mg을 10ml의 물에 넣고 상온에서 교반한 뒤 메탄올을 첨가하여 침전을 유도하였다. 이를 여과 및 공기중에서 건조하여 6mg의 내포화합물을 얻을 수 있었다(수율=78%).

상기 합성에 3 및 4에 따라 얻은 목적물은 옥살리플라틴과 쿠커비투[8]릴의 결합비는 2:1이라는 것을 알 수 있었다.

합성에 5. 시스-디클로로에틸렌디아민백금(II)과 쿠커비투[7]릴간의 내포 화합물의 합성

디클로로에틸렌디아민백금(II) 3mg과 쿠커비투[7]릴 9mg을 10ml의 물에 넣고, 100℃에서 수열반응을 실시한 후, 이를 천천히 냉각하고 이를 여과 및 공기중에서 건조하여 내포화합물 5mg을 얻을 수 있었다(수율=65%).

합성에 6. 시스-디클로로에틸렌디아민백금(II)과 쿠커비투[7]릴을 이용한 내포화합물의 합성

디클로로에틸렌디아민백금(II) 3mg과 쿠커비투[7]릴 9mg을 10ml의 물에 넣고 상온에서 교반한 후, 메탄올을 가하여 침전을 유도하여 가라앉은 부분을 여과 및 공기중에서 건조하여 고체상의 내포화합물 5mg을 얻을 수 있었다(수율=65%).

합성에 7. 시스-디클로로에틸렌디아민백금(II)과 쿠커비투[8]릴간의 내포 화합물의 합성

디클로로에틸렌디아민백금(II) 3mg과 쿠커비투[8]릴 7mg을 10ml의 물에 넣고 100℃에서 24시간동안 수열반응을 실시하였다. 이어서, 반응 결과 생성된 결정을 여과 및 공기중에서 건조하여 내포화합물 5mg을 얻을 수 있었다(수율=68%).

합성에 8. 시스-디클로로에틸렌디아민백금(II)과 쿠커비투[8]릴간의 내포 화합물의 합성

디클로로에틸렌디아민백금(II) 3mg과 쿠커비투[8]릴 7mg을 10ml의 물에 넣고 이를 상온에서 교반을 실시하였다. 이어서, 상기 반응 결과물에 메탄올을 부가하여 침전물을 형성하였다.

그 후, 상기 반응 혼합물로부터 가라앉은 부분을 여과 및 공기중에서 건조하여 고체상의 내포화합물 5mg을 얻을 수 있었다(수율=65%).

한편, 상기 합성에 1 및 2에 따라 제조된 내포 화합물의 항암 활성 분석 평가를 하기 실험으로 설명하기로 한다.

먼저, 상기 합성에 1 및 2에 따라 제조된 옥살리플라틴과 쿠커비투[7]릴간의 내포 화합물을 동결건조하여 시료를 준비하였다. 이 내포 화합물과 항암 활성 비교를 위한 대상으로는 시스플라틴과 옥살리플라틴이 사용되었고, 종양세포는 A 549(human non-small cell lung), SKOV-3(human ovarian), SKMEL-2(human melanoma), XF-498(human CNS), HCT-15(human colon)을 대상으로 하였고, 분석 방법은 SRB(sulfurhodamine B) 분석(assay)을 통하여 실시하였고, 그 결과는 하기 표 1에 나타난 바와 같다.

[표 1] 종식 억제 활성( $ED_{50}$  / $\mu$ M)

세포계(cell line) <sup>a</sup>	시스플라틴	옥살리플라틴 <sup>b</sup>	옥살리플라틴과 CB[7]의 내포화합물 <sup>b</sup>
A549	1.17	0.42	2.43
SKOV-3	2.87	0.67	4.88
SKMEL-2	3.08	0.97	18.71
XF-498	0.46	0.49	4.94
HCT-15	1.32	0.90	13.26

a: A549 human non-small cell lungs; SKOV-3 human ovarian; SKMEL-2 human melanoma; XF-498 human CNS; HCT-15 human colon.

b: 물에 대한 용해도가 우수함

분석 결과, 상기 표 1로부터 알 수 있듯이  $ED_{50}$  은 옥살리플라틴이 모든 종양세포에 대해서 시스플라틴보다 더 나은 활성을 보였으며, 옥살리플라틴과 쿠커비투[7]릴로 이루어진 내포 화합물은 옥살리플라틴의 경우보다는 활성이 떨어지나 시스플라틴의 경우와 비교하여 동등하거나 다소 낮은 활성을 나타냈다.

내포 화합물이 상술한 바와 같은 결과를 나타내는 것은, 옥살리플라틴이 강하게 쿠커비투[7]릴에 배워되어서 기인된 것으로 보인다. 그리고 상기 내포 화합물은 옥살리플라틴을 천천히 배출하는 배출 조절 기능을 갖고 있어서, 한 번 약물을 투여 후 더 오랜 약리 효과를 보일 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

#### 발명의 효과

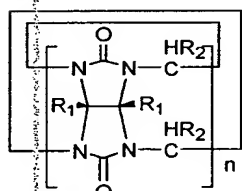
본 발명에 따른 내포 화합물은, 주인 분자인 화학식 1의 쿠커비투릴 유도체와 손님 분자인 화학식 2의 금속 착물을 포함하고 있다. 이 내포 화합물을 이용하면 항암 효과를 갖는 억제학적 조성물을 얻을 수 있다. 이 억제학적 조성물은 유효성분이 용액상에서 신체의 생물질에 의하여 분해되는 것이 방지되고, 목적한 종양에 도달한 후, 백금 착물이 서서히 방출될 수 있도록 조절함으로써 한번의 처방으로도 오래 지속된 약효를 갖는다.

#### (5) 청구의 범위

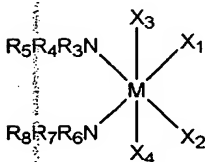
##### 청구항 1.

화학식 1의 쿠커비투릴 유도체를 주인 분자로 하고, 화학식 2의 금속 착물을 손님 분자로 내포하고 있는 것을 특징으로 하는 내포 화합물:

##### <화학식 1>



##### <화학식 2>

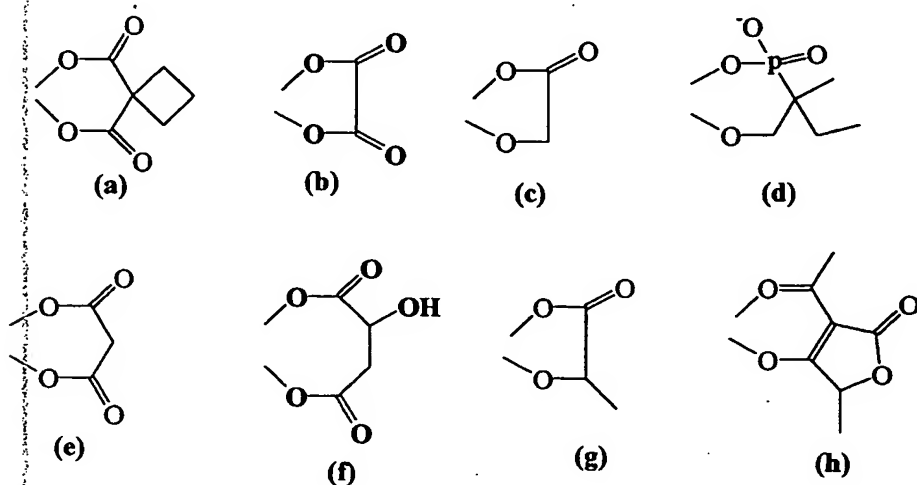


상기식중,  $R_1$ 과  $R_2$ 는 서로에 관계없이 H, C1-C30의 알킬기, C1-C30의 알켄기, C1-C30의 알킨기, C1-C30의 알킬티오기, C1-C30의 알킬 카르복실기, C1-C30의 알킬하이드록시기, C1-C30의 알킬설퍼기, C1-C30의 알킬옥시기, C1-C30의 할로알킬기, 니트로기, C1-C30의 알킬 아민기, 아민기, 비치환 또는 헤테로원자를 갖고 있는 C6-C30의 사이클로알킬기, 비치환 또는 헤테로 원자를 갖는 탄소수 6 내지 15의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고,  $n$ 은 4 내지 20의 정수이고, M은 전이 금속, 란타늄 금속, 악티늄족 금속, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속으로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 또는 4가의 금속 이온이고,

$X_1$  및  $X_2$ 는 하기 두가지 경우중에서 선택되고, (i)  $X_1$  및  $X_2$ 는 서로에 관계없이 할로겐 원자, C1-C30의 할로알킬기, 하이드록시기, C1-C30의 알킬카르복실기, C1-C30의 알킬디카르복실기로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

(ii)  $X_1$  및  $X_2$ 는 서로 연결되어 하기 구조식 (i) 내지 (a) 내지 (h)로 표시되는 성분중의 하나이고,





X<sub>3</sub> 및 X<sub>4</sub>는 하기 두가지 조건중에서 선택되고,

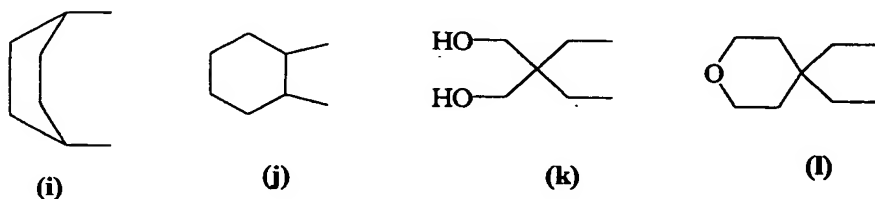
(i) 상기 M이 2가의 금속 이온인 경우에는, 결합이 없거나; 또는

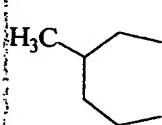
(ii) 상기 M이 4가의 금속 이온인 경우에는, 서로에 관계없이 할로겐 원자, C1-C30의 할로알킬기, 하이드록시기, C1-C30의 알킬카르복실기, C1-C30의 알킬디카르복실기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나이고,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 하기 세가지 조건중에서 선택되는데,

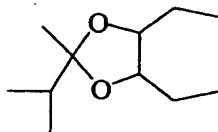
(i) R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 서로에 관계없이 H, C1-C30의 알킬기, C1-C30의 알켄기, C1-C30의 알킨기, C1-C30의 알킬티오기, C1-C30의 알킬카르복실기, C1-C30의 알킬하이드록시기, C1-C30의 알킬실릴기, C1-C30의 알킬옥시기, C1-C30의 할로알킬기, 니트로기, C1-C30의 알킬아민기, 아민기, 비치환 또는 헤테로원자를 갖고 있는 C6-C30의 사이클로알킬기, 비치환 또는 헤테로 원자를 갖는 탄소수 6 내지 15의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

(ii) R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 서로에 관계없이 H, C1-C30의 알킬기, C1-C30의 알켄기, C1-C30의 알킨기, C1-C30의 알킬티오기, C1-C30의 알킬카르복실기, C1-C30의 알킬하이드록시기, C1-C30의 알킬실릴기, C1-C30의 알킬옥시기, C1-C30의 할로알킬기, 니트로기, C1-C30의 알킬아민기, 아민기, 비치환 또는 헤테로원자를 갖고 있는 C6-C30의 사이클로알킬기, 비치환 또는 헤테로 원자를 갖는 탄소수 6 내지 15의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 연결되어 함께 하기 구조식 (i) 내지 (n), (p) 및 (q)로 표시되는 성분중의 하나이거나; 또는

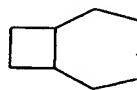




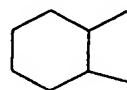
(m)



(n)



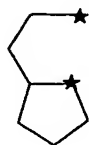
(p)



(q)

(iii)  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_8$  은 서로에 관계없이 H, C1-C30의 알킬기, C1-C30의 알켄기, C1-C30의 알킨기, C1-C30의 알킬티오기, C1-C30의 알킬카르복실기, C1-C30의 알킬하이드록시기, C1-C30의 알킬설풀기, C1-C30의 알킬옥시기, C1-C30의 할로알킬기, 니트로기, C1-C30의 알킬아민기, 아민기, 비치환 또는 헤테로원자를 갖고 있는 C6-C30의 사이클로알킬기, 비치환 또는 헤테로원자를 갖는 탄소수 6 내지 15의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고,

$R_5$  =  $R_6$  과 그리고  $R_6$  은  $R_7$  과 연결되어 하기 구조식 (o)로 표시된다(단, ★는 N과의 결합위치를 나타냄).



(o)

## 청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물과, 화학식 2의 착물의 결합비가 1:1 내지 1:8인 것을 특징으로 하는 내포 화합물.

## 청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물과, 화학식 2의 착물의 결합비가 1:1 내지 1:4인 것을 특징으로 하는 내포 화합물.

## 청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물에서, 상기  $R_1$  이 수소, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, 페닐기 또는 피리딜기이고,  $R_2$  가 수소, 프로필기, 페닐기, 트리클로로메틸기, 트리플루오로메틸기, 파라플루오로메틸기 또는  $\alpha, \alpha, \alpha$ -트리플루오로톨루일기이고, n이 5 내지 8인 것을 특징으로 하는 내포 화합물.

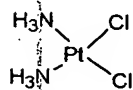
## 청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물에서, M이 Au, Pt, Pd 중에서 선택된 하나인 것을 특징으로 하는 내포 화합물.

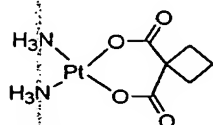
## 청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물이 화학식 4 내지 27로 표시되는 화합물들중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 내포 화합물.

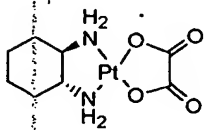
### <화학식 4>



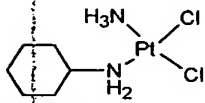
### <화학식 5>



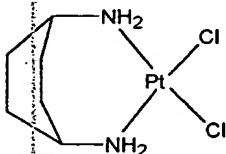
### <화학식 6>



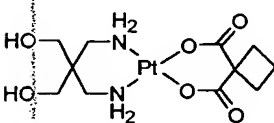
&lt;화학식 7&gt;



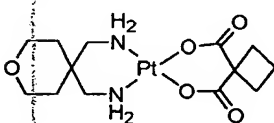
&lt;화학식 8&gt;



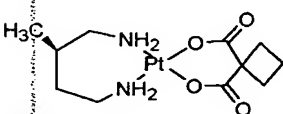
&lt;화학식 9&gt;



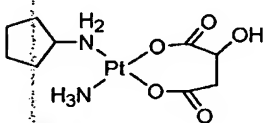
&lt;화학식 10&gt;



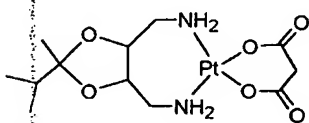
&lt;화학식 11&gt;



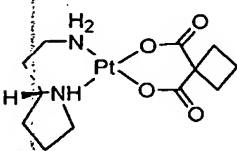
&lt;화학식 12&gt;



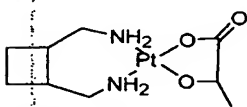
&lt;화학식 13&gt;



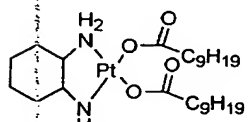
&lt;화학식 14&gt;



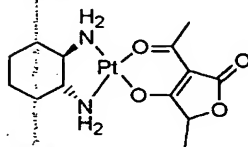
&lt;화학식 15&gt;



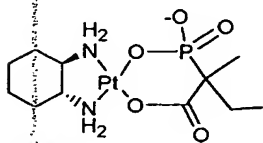
&lt;화학식 16&gt;



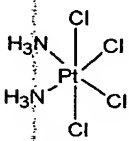
&lt;화학식 17&gt;



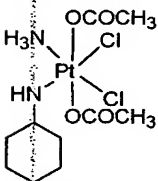
&lt;화학식 18&gt;



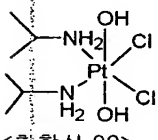
&lt;화학식 19&gt;



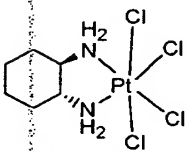
&lt;화학식 20&gt;



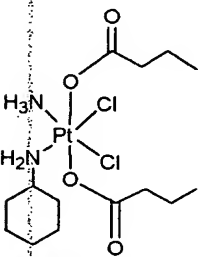
&lt;화학식 21&gt;



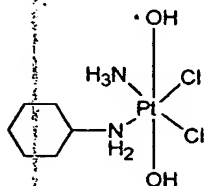
&lt;화학식 22&gt;



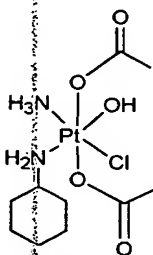
&lt;화학식 23&gt;



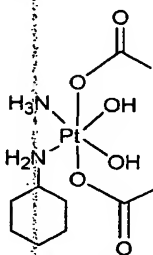
&lt;화학식 24&gt;



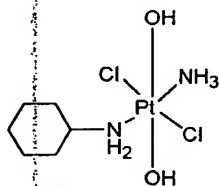
<화학식 25>



<화학식 26>



<화학식 27>



첨가항 7.

화학식 1의 쿠커비투릴 유도체와 화학식 2의 금속 착물을 반응시키는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제6항중 어느 한 항의 내포 화합물의 제조 방법.

첨가항 8.

제7항에 있어서, 상기 반응이 물 용매하에서 실온에서 이루어지고, 이 반응 결과물에 알콜 용매를 부가하여 침전물 형태로 분리해내는 것을 특징으로 하는 방법.

첨가항 9.

제7항에 있어서, 상기 반응이 수열반응기내에서 80 내지 200℃에서 실시되고, 이를 상온으로 냉각시켜 결정 형태로 분리해내는 것을 특징으로 하는 방법.

첨가항 10.

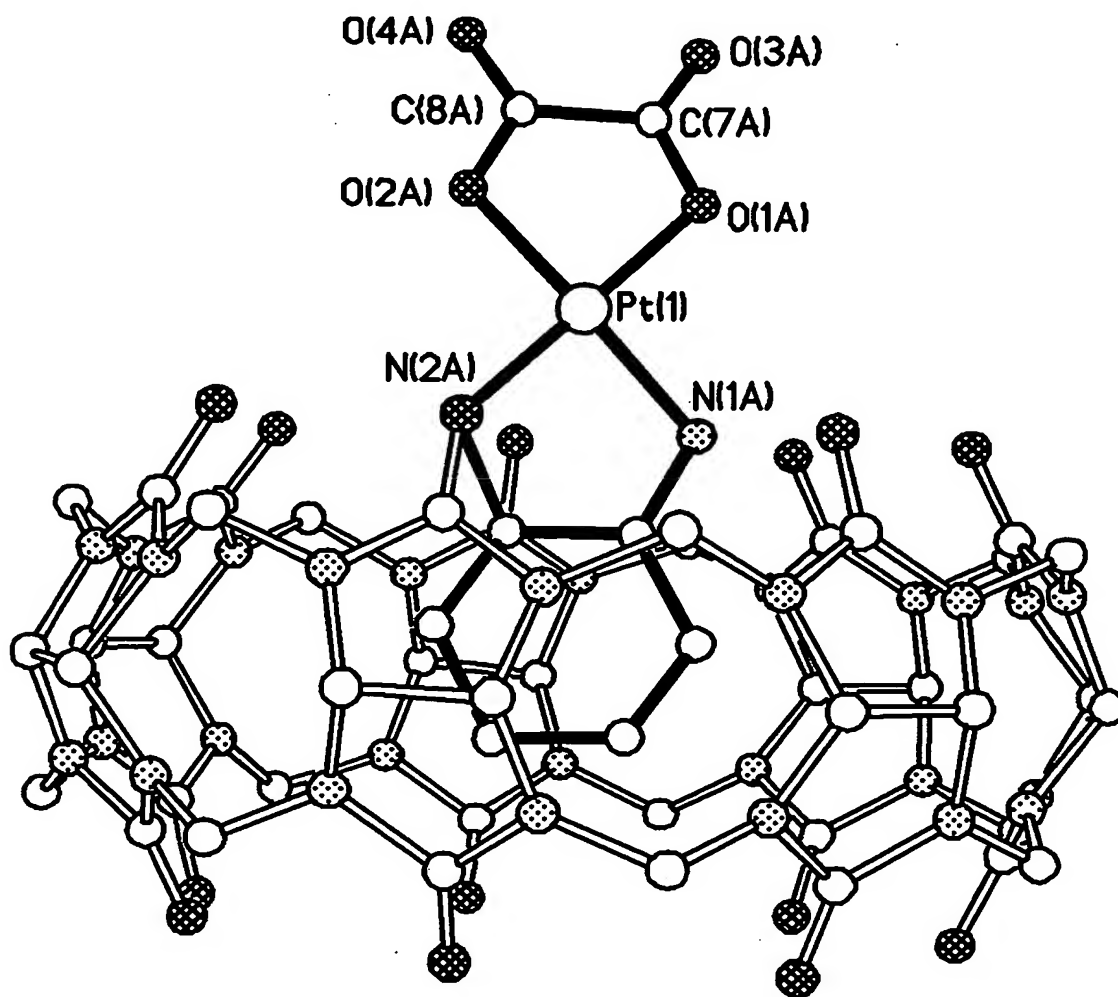
제1항 내지 제6항중 어느 한 항에 따른 내포 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

첨가항 11.

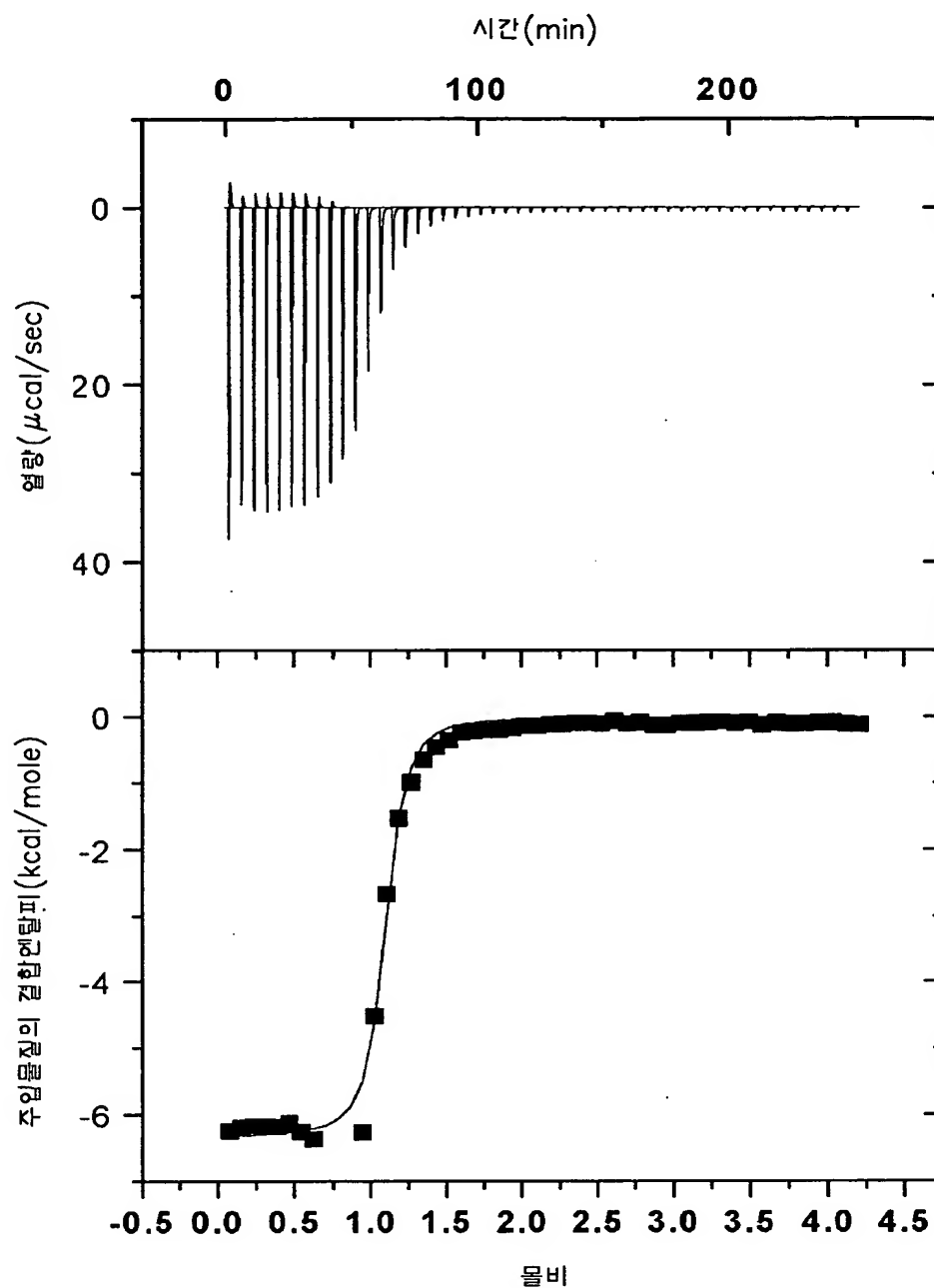
제10항에 있어서, 항암 치료에 사용되는 것을 특징으로 하는 약리학적 조성물.

도면

도면 1



도면 2



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINEs OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**